

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

ANNÉE SCOLAIRE 1903-1904. — N° 92

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

CRYOGÉNINE

LA CRYOGÉNINE DANS L'URINE — SON ÉLIMINATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le jeudi 7 janvier 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René COURAUD

Élève de l'École du Service de Santé militaire

Né à Saint-Genis-de-Saintonge (Charente-Inférieure), le 9 mai 1879



LYON

A. STORCK ET C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

1904

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

ANNÉE SCOLAIRE 1903-1904. — N° 92

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

CRYOGÉNINE

LA CRYOGÉNINE DANS L'URINE — SON ÉLIMINATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le jeudi 7 janvier 1904

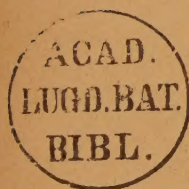
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René COURAUD

Élève de l'École du Service de Santé militaire

Né à Saint-Genis-de-Saintonge (Charente-Inférieure), le 9 mai 1879



LYON

A. STORCK ET C^e, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1904

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET
LACASSAGNE

DOYON.
ASSESEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

MM.

Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	GAYET.
Clinique ophtalmologique	GAILLETON.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRET.
Clinique des maladies mentales	WEILL.
Clinique des maladies des enfants	MONOYER.
Physique médicale	HUGOUNENQ.
Chimie médicale et pharmaceutique	CAZENEUVE.
Chimie organique et Toxicologie	BEAUVISAGE.
Matière médicale et Botanique	LORTET.
Parasitologie	TESTUT
Anatomie	RENAUT.
Anatomie générale et Histologie	MORAT.
Physiologie	TEISSIER.
Pathologie interne	AUGAGNEUR.
Pathologie externe	MAYET.
Pathologie et Thérapeutique générales	TRIPPIER.
Anatomie pathologique	POLLOSSON (Maurice).
Médecine opératoire	ARLOING.
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE.
Médecine légale	COURMONT (J.).
Hygiène	SOULIER.
Thérapeutique	FLORENCE.
Pharmacologie	

Professeur adjoint

Physiologie, cours complémentaire DOYON.

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique	DURAND, —

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX	SIRAUD	BÉRARD	VILLARD
COLLET	DURAND	SAMBUC	TIXIER.
BOYER	PIC	BORDIER	FABRE
BARRAL	PAVIOT	COURMONT (P.)	REGAUD
MOREAU	NOVE-JOSSERAND	CHATIN	CAUSSE, ch...
VALLAS			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOULIER, président ; BARRAL, assesseur ;

MM. PIC et SAMBUC, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Je dédie ce travail inaugural,
très faible témoignage de ma
profonde affection et de ma
plus vive reconnaissance.*

A MON FRÈRE, A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. SOULIER

Professeur de thérapeutique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Médecin honoraire des Hôpitaux
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

A Monsicur le Professeur PIÉCHAUD

Professeur de clinique chirurgicale infantile
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

A Monsieur le Professeur agrégé BARRAL

Docteur ès sciences.

A Monsieur le Professeur agrégé PIC

INTRODUCTION

Le 21 juillet 1902, MM. A. Lumière et J. Chevrotier faisaient à l'Académie des sciences une communication sur un nouvel antithermique découvert et préparé par eux : la cryogénine.

Actuellement ce produit se place au premier rang parmi les antipyrétiques et constitue une ressource thérapeutique des plus puissantes.

Malgré les nombreux travaux parus à propos de ce médicament, plusieurs questions nous ont semblé imparfaitement ou peu connues.

Nous avons essayé d'y remédier dans notre modeste travail.

Après une courte étude chimique de la cryogénine au cours de laquelle nous avons fait une digression légitime sur ses propriétés physiques et physiologiques, nous avons abordé l'étude de ses différentes réactions colorées (chap. I et II).

Nous nous sommes ensuite proposé de rechercher si cette substance n'était pas transformée dans l'organisme : 1° en étudiant ses réactions colorées dans l'urine (chap. III) ; 2° en recherchant et en isolant ses cristaux de ce dernier milieu (chap. IV).

Enfin dans un dernier chapitre (chap. V) nous traitons de son élimination, et en déduisons plusieurs conséquences chimiques et thérapeutiques.

L'idée de cette thèse nous a été communiquée par M. le professeur Soulier.

Il nous fait aujourd'hui un grand honneur en acceptant la présidence de notre travail inaugural : nous l'en remercions vivement.

Au début de nos études médicales nous avons eu l'heureuse fortune d'entrer dans le service de M. le professeur Piéchaud de Bordeaux en qualité d'externe. Nous ne saurions assez dire combien son enseignement nous fut profitable. Nous sommes heureux de pouvoir remercier ici notre premier maître.

M. le professeur agrégé Barral nous a reçu dans son laboratoire, guidé de ses conseils éclairés, avec une bienveillance et une cordialité dont nous conserverons le souvenir reconnaissant.

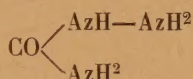
A M. le professeur agrégé Pic nous adressons l'hommage de notre sincère gratitude.

CHAPITRE PREMIER

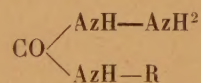
Étude chimique de la cryogénine.

I. — SON MODE DE PRÉPARATION. — SA FORMULE (1).

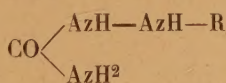
On nomme semicarbazide l'hydrazine de l'urée :



Toutes les semicarbazides substituées dérivent de ce corps. Les substitutions peuvent porter soit sur le groupement hydrazinique, soit sur le groupement amidé :



forme hydrazinique

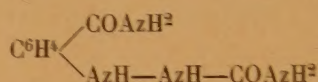


forme amidique (1)

Les semicarbazides de forme hydrazinique sont inutilisables en thérapeutique, étant trop toxiques ; ce

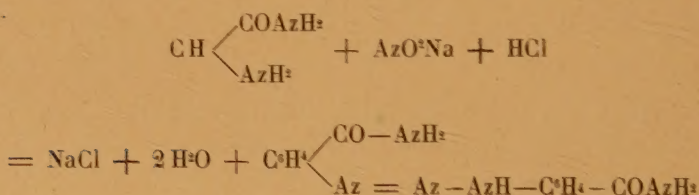
(1) Pour la rédaction de ce premier paragraphe nous avons puisé dans l'excellent ouvrage de MM. A. LUMIÈRE et J. CHEVROTTIER : *Sur les semicarbazides et leurs propriétés pharmacodynamiques*, Lyon, 1903.

sont des corps neutres possédant peu de réactions. Les semi-carbazides de forme amidique sont des corps basiques cristallisables. Dans cette même série les semicarbazides monosubstituées ont des propriétés antithermiques puissantes. Parmi ces dernières se place la cryogénine, chimiquement connue sous le nom de métabenzamidosemicarbazide.

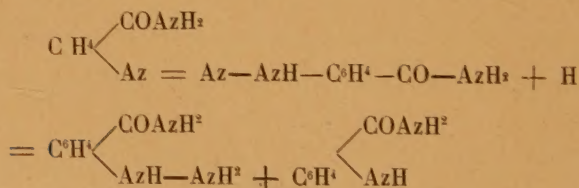


Les réactions qui ont permis d'obtenir ce corps sont les suivantes :

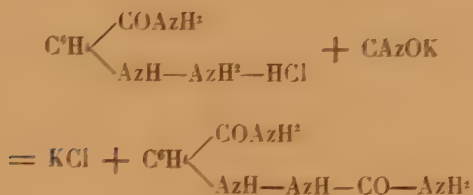
1° Action du nitrite de sodium et de l'acide chlorhydrique sur l'aminobenzamide.



2° Réduction de la diazoaminobenzamide par le chlorure stanneux de façon à obtenir la benzamide hydrazine :



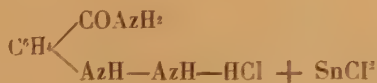
3° Enfin action du cyanate de potassium sur le chlorhydrate de benzamide hydrazine :



Pratiquement : on dissout 100 parties d'aminobenzamide dans 400 parties d'alcool, on ajoute 100 parties d'acide chlorhydrique ordinaire, puis on fait couler dans le mélange une solution aqueuse de 40 parties de nitrite de sodium : il se produit un précipité de diazoaminobenzamide :



Pour transformer cette combinaison en benzamide hydrazine, on ajoute dans le récipient où s'est effectuée la diazotation, 300 parties d'acide chlorhydrique, puis on fait tomber le mélange dans une solution de 700 parties de chlorure stanneux dans 600 parties d'acide chlorhydrique : le précipité cristallin qui se dépose alors est constitué par le sel double d'étain et de benzamide hydrazine :



Ce sel séparé et essoré, est dissous dans 750 parties d'eau chaude, puis traité par l'hydrogène sulfuré qui précipite l'étain.

La décomposition du sel d'étain par l'hydrogène sulfuré donne naissance à du sulfure stanneux et à de l'acide chlorhydrique : il faut donc ajouter à la liqueur une quantité calculée de carbonate de sodium capable de neutraliser l'acide formé (deux molécules), tout en laissant la semicarbazide hydrazine à l'état de chlorhydrate. On chauffe alors la solution pour chasser l'excès d'acide sulfhydrique.

La transformation du chlorhydrate de benzamide hydrazine en benzamidosemicarbazide s'effectue en traitant la solution résultant des réactions précédentes par 30 parties de cyanate de potassium dissous dans l'eau. Cette dernière opération doit être conduite avec ménagement, et en prenant la précaution de refroidir la solution.

La metabenzamidosemicarbazide (cryogénine) qui se dépose de la solution concentrée est purifiée par cristallisation dans l'eau.

II. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

La cryogénine ainsi obtenue se présente sous la forme d'un corps cristallin, blanc, inodore, de saveur amère.

Sa solubilité nous a semblé insuffisamment connue. Elle n'a été déterminée que pour l'eau, l'éther, le chloroforme, l'acétone, et on a prétendu qu'elle était insoluble dans ces trois derniers liquides.

Nous avons opéré de la façon suivante :

Dans différents ballons on met une quantité déterminée, par exemple 10 grammes, du dissolvant à étudier. Peu à peu, et jour par jour, on ajoute une certaine dose connue de cryogénine jusqu'à excès insoluble. La quantité totale de cryogénine employée pour chaque ballon est ainsi approximativement déterminée. On filtre, et chacune des liqueurs filtrées est mise à évaporer à l'air libre, dans une capsule dont on a préalablement fait la tare. L'excès insoluble reste sur le filtre, le résidu contient la quantité dissoute ; il ne reste plus qu'à peser la capsule contenant ce dernier et à défalquer la tare : on obtient la quantité de cryogénine soluble dans 10 grammes de liquide. En multipliant par 10 on a la solubilité pour 100.

Dissolvants	Solubilité
Acide acétique crist	supérieure à 100 p. 100
Alcool amylique	44 gr. 57 p. 100
Acétone	7 gr. 30 p. 100
Éther à 65°	2 gr. 77 p. 100
Eau	2 gr. 53 p. 100
Ligroïne	0,77 p. 100
Chloroforme	0,57 p. 100
Éther anhydre	0,03 p. 100
Benzène	insoluble.

Les cristaux de cryogénine formés après évaporation de ces différents dissolvants présentent tous une coloration jaune plus ou moins intense. Cette

teinte à peine sensible avec la ligroïne devient d'un beau jaune paille avec l'alcool amylique, orangé avec l'éther à 65°, brun noir avec l'acide acétique cristallisable.

Au point de vue chimique, la propriété dominante de la cryogénine est son pouvoir réducteur : elle libère l'iode des solutions d'iodates alcalins, réduit la liqueur de Fehling, le sulfate de cuivre et le permanganate de potasse.

III. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

Toxicité. — La cryogénine est fort peu toxique : 1 gr. 87, 2 gr. 47 par kilogramme d'animal, ont pu être donnés impunément en injection intra-veineuse.

Nutrition. — Malgré des doses de 0 gr. 25 ou 0 gr. 60 par kilogramme, administrées d'une façon prolongée, on n'a jamais noté de diminution du poids.

Urines. — La quantité des urines reste normale. Ni sucre, ni albumine ; l'urée et l'acide urique augmentent, les chlorures et les phosphates restent normaux.

Sang. — Après une administration prolongée, la richesse globulaire, le nombre des globules, la valeur globulaire, la quantité d'hémoglobine diminuent.

Il y a augmentation des lymphocytes et éosinophiles, diminution des polynucléaires.

Digestion. — La cryogénine ne trouble pas les digestions artificielles in vitro ; ne modifie pas la

sécrétion gastrique. Son usage prolongé n'active pas le fonctionnement de l'estomac.

Température. — Chez l'homme sain, la température n'est pas modifiée. Chez le fiévreux, la cryogénine provoque des abaissements thermiques qui ont pu atteindre deux degrés et même plus. L'action antipyrétique débute une heure après l'ingestion environ, et peut durer vingt-quatre ou quarante-huit heures.

Propriétés antiseptiques. — La cryogénine jouit d'un pouvoir antiseptique faible. Dans une solution à 1 pour 100 poussent le B. de Lœfler et l'actinomyces ; dans une solution à 5 pour 100 l'Eberth, le coli-bacille, le staphylocoque.

CHAPITRE II

Réactions colorées de la cryogénine.

Un très grand nombre de réactions colorées ont été signalées. Se basant sur les propriétés réductrices de la cryogénine, beaucoup d'expérimentateurs ont fait remarquer que la liqueur de Fehling et les solutions de sulfate de cuivre, de chlorure d'or, d'azotate d'argent ammoniacal, de permanganate de potasse, d'iodate de potassium étaient réduites; de là des modifications de la teinte de ces différentes solutions. C'est ainsi que la liqueur de Fehling donne une coloration vert émeraude, le sulfate de cuivre une teinte rose.

L'azotite de potassium et l'acide chlorhydrique, ajoutés à une solution de cryogénine, provoquent un précipité formé par des paillettes nacrées

Le bichromate de potasse donne un précipité brun.

Dans le *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon* du 31 mai 1903, M. le professeur agrégé Barral a donné un grand nombre de réactions colorées,

qu'il avait obtenues directement sur les cristaux de cryogénine.

Voici ces différentes réactions :

1. — L'acide sulfurique formolé développe une belle coloration rouge violet intense, avec fluorescence verte plus ou moins prononcée.

2. — L'acide azotique fumant dissout les cristaux de cryogénine. En ajoutant de l'eau au liquide rouge foncé obtenu, il se forme un précipité brun.

3. — En ajoutant quelques gouttes d'eau oxygénée à une solution de cryogénine, puis peu à peu de l'acide sulfurique concentré, il se produit une coloration jaune orangé, virant au rouge brun lorsqu'on ajoute au liquide un volume égal d'acide sulfurique concentré.

4. — Le bioxyde de sodium donne une coloration jaune; en ajoutant de l'acide chlorhydrique le liquide devient rouge de sang foncé.

5. — Le persulfate de sodium en présence de l'acide chlorhydrique développe une coloration rouge orangé, se fonçant lentement pour devenir rouge de sang.

6. — Le réactif de Mandelin (1) donne une coloration rouge orangé devenant rouge groseille puis rouge carmin.

7. — L'eau bromée ou l'hypobromite de sodium produisent dans une solution aqueuse de cryogénine

(1) Sulfo-vanadate d'ammoniaque :

Vanadate d'ammoniaque	1 gramme
Acide sulfurique	200 grammes

un précipité jaune légèrement orangé ; les cristaux de cryogénine deviennent rouges en présence de ces deux réactifs.

8. — Le réactif de Froehde (1), agité avec quelques cristaux de cryogénine, se colore lentement en rose, devenant de plus en plus rouge. En chauffant, cette coloration se développe plus rapidement, mais elle vire bientôt au vert olive et au vert émeraude.

9. — Le réactif de diazotation d'Ehrlich (2), chauffé avec une solution de cryogénine, produit une belle coloration rouge orangé.

10. — Le sulfate mercurique de Denigès donne une coloration jaune d'or.

11. — Le réactif phosphomolybdique (3) donne une coloration bleue ; au bout de quelque temps, il se fait un précipité brun noir, le liquide restant bleu clair.

(1) Réactif de Froehde (sulfomolybdate de sodium).

Dissoudre 1 gramme de molybdate de sodium dans 100 c. c. d'acide sulfurique concentré.

(2) Réactif d'Ehrlich :

Solution A.	{	Acide sulfanilique. . .	2 gr. 5
		Acide chlorhydrique. .	25 gr.
		Eau	500 gr.
Solution B.	{	Azotite de potassium	1 gr.
		Eau	200 gr.

Au moment de l'emploi on mélange 40 c. c. de A. et 1 c. c. de B.

(3) Réactif phosphomolybdique : Dissoudre 20 grammes de phosphate disodique et 40 grammes de carbonate de sodium dans 500 c. c. d'eau. Ajouter 70 grammes d'acide molybdique récemment calciné. Lorsque dissolution effectuée, ajouter 200 grammes d'acide azotique ; on complète au litre avec de l'eau distillée. On laisse déposer pendant vingt-quatre heures et on filtre.

Dans une communication à la Société de pharmacie (séance du 4 novembre 1903) M. Patein signale la réaction suivante : Si l'on ajoute à une solution alcoolique de 1 gramme de cryogénine quelques gouttes de solution de formol, de l'eau et quelques gouttes d'acide chlorhydrique, il y a formation d'un composé insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, fusible à 205°, se décolorant en se décomposant à une température plus élevée.

CHAPITRE III

Réactions colorées dans l'urine.

On a donné comme caractéristique de la présence de la cryogénine dans l'urine, la teinte vert émeraude obtenue avec la liqueur de Fehling.

Voulant vérifier la valeur de cette réaction, nous avons fait agir sur la même quantité de liqueur de Fehling, dans différents tubes à essai :

1° Une solution aqueuse de cryogénine à 0 gr. 25 p. 100 ;

2° Une urine cryogéninée artificiellement à 0 gr. 25 p. 100 ;

3° Une urine provenant d'un malade ayant absorbé 0 gr. 50 de cryogénine ;

4° Une urine normale.

Nous avons constaté la coloration vert émeraude très nettement dans les trois premiers cas, mais cette même teinte a été également obtenue avec l'urine normale non cryogéninée.

Le lendemain nous notions dans les tubes 1, 2, 3 un précipité rouge brun dû à la réduction de la

liqueur cupro-potassique, le tube 4, seul, gardait sa teinte verte primitive.

Dans le service de M. le Dr Chappet à l'Hôtel-Dieu, nous avons essayé cette réaction un très grand nombre de fois sur des urines de malades ayant absorbé une dose moyenne de cryogénine (0 gr. 30, 0 gr. 50, 0 gr. 60) et nous l'avons trouvée très inconstante). Bien plus, nous l'avons constatée souvent avec des urines absolument normales, émises par des sujets n'ayant pas absorbé la plus petite quantité de cryogénine.

Mise en contact avec une solution de sulfate de cuivre, la cryogénine réduit cette dernière en donnant au liquide une teinte rose. Cette réaction est extrêmement sensible lorsque l'on opère avec une solution aqueuse de cryogénine. Dans ce cas la coloration est d'autant plus intense que la quantité de ce médicament y est plus grande, mais elle est encore nette avec une solution à 1 p. 1.000 et s'obtient immédiatement.

Sur l'urine émise après absorption de cryogénine nous avons fait agir le sulfate de cuivre : parfois nous n'avons pas obtenu la coloration rose, plus souvent celle-ci apparaissait très tardivement, soit au bout de vingt-quatre heures.

Cette réaction est donc parfois inconstante et surtout très lente, lorsque l'on opère sur l'urine.

Guidé par les conseils éclairés de M. le professeur agrégé Barral, nous nous sommes efforcé de rechercher dans l'urine les différentes réactions signalées dans le chapitre précédent, mais en pro-

cédant de façon scientifique, afin d'éviter toute cause d'erreur pouvant provenir des matières constituantes du milieu urinaire.

Un litre d'urine des vingt-quatre heures, provenant d'un malade ayant absorbé 0 gr. 60 de cryogénine, fut mis à évaporer au bain-marie. Le résidu sec obtenu, divisé en trois parts et recueilli sur trois capsules de porcelaine, était très coloré et beaucoup trop abondant pour pouvoir être directement utilisé, aussi l'avons-nous traité et épuisé par des liquides dissolvants de la cryogénine, mais n'entraînant que le moins possible de matières colorantes. Nous avons choisi l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Chaque solution ainsi obtenue fut filtrée, puis évaporée à l'air libre, et c'est sur chacun de ces nouveaux résidus (alcoolique, étheré, chloroformique) qu'ont porté nos recherches dont le tableau ci-après donne le résultat.

D'après ce tableau, le résidu qui fournit le maximum de réactions est le résidu chloroformique, car il est le moins coloré, à l'encontre du résidu alcoolique qui dissout un très grand nombre de matières colorantes de l'urine.

On pourrait objecter la faible solubilité de la cryogénine dans le chloroforme, mais cette objection disparaît devant ce fait : la quantité de cryogénine dissoute, si faible qu'elle soit, est suffisante pour obtenir les réactions déjà mentionnées, surtout quand le résidu sec primitif a été épuisé avec une dose de chloroforme assez considérable.

RÉACTIFS	RÉSIDU ÉTHÉHÉ (longues aiguilles brunâtres)	RÉSIDU CHLOROFORMIQUE (piqué brun clair)	RÉSIDU ALCOOLIQUE (substance semi-liquide brun foncé)
Acide sulfurique formolé.	légère collerette violette.	coloration violette.	—
Eau oxygénée et acide sulfurique	—	coloration rouge orangé.	—
Bioxyde de sodium et acide chlorhydrique.	—	coloration rouge sang.	—
Persulfate de sodium et acide chlorhydrique.	—	coloration rouge sang.	—
Réactif de Mandelin	—	coloration rouge carmin.	—
Eau bromée et acide chlorhydrique	—	coloration rouge.	coloration rouge.
Réactif de Frøehde.	—	coloration rouge intense.	coloration rouge.
Réactif d'Ehrlich.	disque rose vif intense; en chauffant légèrement, coloration rose totale.	disque rose vif intense; en chauffant légèrement, coloration rose totale.	disque rose vif intense; en chauffant légèrement, coloration rose totale.
Bichromate de potasse	coloration rouge.	—	—
Réactif phospho-molybdique	—	coloration bleue.	—
Liquueur de Fehling.	coloration vert émeraude.	coloration vert émeraude.	—
Sulfate de cuivre.	—	coloration rose (non constante).	—

La réaction la plus nette, constante avec chaque résidu, est celle obtenue avec le réactif d'Ehrlich. Sur un morceau de porcelaine on dépose une parcelle de résidu, puis avec un agitateur une goutte du réactif. En chauffant très légèrement, on voit apparaître un disque rose vif, qui peu à peu envahit le centre de la tache liquide et la colore totalement en un beau rose. Si l'on continue à chauffer, cette teinte disparaît pour faire place à une coloration brune.

Enfin il n'y a pas lieu de tenir compte des réactions à teinte jaune (eau oxygénée) ou brune (acide azotique fumant), le résultat étant faussé par la couleur du résidu.

Nous avons tenu à éviter toute cause d'erreur dans le résultat de nos expériences et pour ce faire, nous avons pratiqué une série de contre-épreuves sur différentes urines.

A. — La méthode énoncée précédemment, que nous appellerons celle du résidu sec, pour éviter les redites, a été appliquée à des urines cryogéninées artificiellement (à 2 p. 1.000) ou normales.

Avec les premières nous avons eu très nettement une confirmation de toutes les réactions étudiées.

Avec les secondes au contraire nous ne les avons pas obtenues ; nous avons essayé un grand nombre de fois la réaction d'Ehrlich ; elle fut toujours négative : tout d'abord apparaît une collerette brune qui devient totale, mais jamais on n'obtient la belle teinte rose caractéristique de la cryogénine.

B. — Nous avons voulu savoir enfin s'il était possible de retrouver ces mêmes réactions en agissant directement sur l'urine sans évaporer à sec. Malheureusement pour la plupart de celles-ci il n'en est rien. Directement sur l'urine émise après absorption de cryogénine, les réactions précipitées ne se produisent pas, celle d'Ehrlich elle-même, si sensible pourtant, fait défaut.

Une seule, cependant, fait exception ; c'est celle que nous proposons comme pouvant être employée en clinique, car elle est extrêmement nette. Elle est obtenue avec le réactif phosphomolybdique. Sur les cristaux elle donne une coloration bleue ; à la longue il se fait un précipité bleu noirâtre, le liquide restant bleu clair. Avec une solution aqueuse à 1 p. 100, 1 p. 1.000, 1 p. 3.000, la réaction est absolument identique ; elle est encore très nette avec une solution à 1 p. 4.000.

Une urine cryogéninée, soit artificiellement, soit après absorption, donne avec le réactif phosphomolybdique une couleur bleu foncé intense. Avec une urine normale on n'obtient qu'une teinte jaune sale avec abondant précipité. Cette teinte verdit un peu au bout d'un certain temps, lorsque l'on a opéré sur une urine fraîche ; au contraire, elle ne se modifie pas avec une urine ancienne par suite du plus grand nombre de substances réductrices contenues dans la première.

CHAPITRE VI

Recherche des cristaux de cryogénine dans l'urine.

C'est en nature et par l'urine qu'est éliminée la cryogénine, les recherches précédentes le prouvent déjà. Comme preuve absolue nous avons essayé d'en extraire ses cristaux et de les isoler.

Pendant cinq jours consécutifs, nous avons pris une dose quotidienne de 0 gr. 50 de cryogénine; 3 litres d'urine ont été recueillis et évaporés jusqu'à siccité au bain-marie.

Le résidu doit réaliser deux conditions, que nous nous sommes efforcé d'obtenir : il doit être peu abondant et peu visqueux.

On satisfait au premier desideratum en traitant l'urine par l'acétate de plomb. Ce produit a l'avantage de précipiter un grand nombre de matériaux solides de l'urine, sans précipiter la cryogénine de sa dissolution. Le précipité très abondant qui se dépose est éliminé par décantation et filtration.

Pour obvier à la viscosité du résidu, on ajoute à

l'urine une certaine quantité de sable fin préalablement traité par l'acide chlorhydrique dilué et desséché.

Le résidu sec obtenu a été divisé en deux parties égales que nous avons désignées : résidu A, résidu B.

Nos expériences ont porté sur l'un et l'autre de ces deux résidus.

RÉSIDU A

Placé dans un ballon il est traité à plusieurs reprises et épuisé par l'acétone durant un laps de temps assez considérable. La liqueur obtenue, évaporée à l'air libre, laisse un résidu cristallin, brun noirâtre, trop coloré pour pouvoir être immédiatement utilisé. L'acétone, bien qu'étant un excellent dissolvant de la cryogénine, présente en effet l'inconvénient de dissoudre une assez notable quantité de substances colorantes urinaires.

La cryogénine étant insoluble dans le benzène nous avons essayé de mettre à profit cette propriété. Une partie du résidu acétonique est prélevée et traitée par le benzène : on filtre, la cryogénine doit être recherchée parmi les substances qui restent sur le filtre ; on lave ce dernier avec un dissolvant, l'éther, et on laisse évaporer : on obtient de longues aiguilles rougeâtres mais il est impossible d'y reconnaître à l'œil nu des cristaux du produit recherché. Une très minime partie de ce résidu a été examinée au microscope après action de l'acide sulfurique formolé. Le champ microscopique était constitué par un grand

nombre de cristaux jaunâtres en aiguilles, dégageant des bulles d'azote au contact de l'hypobromite de soude (cristaux d'urée); mais on voyait aussi, en bien moins grande quantité il est vrai, de tout petits cristaux qui, examinés isolément, présentaient une forme prismatique, et agglomérés, une forme irrégulière, colorés en violet foncé, même présentant une fluorescence verte; n'étant pas altérés par l'hypobromite de soude (cristaux de cryogénine).

RÉSIDU B

Nous ne voulons pas mentionner ici toutes les recherches que nous avons effectuées pour arriver au résultat désiré. Elles ont été très longues et soumises à de nombreux tâtonnements. Il nous fallait en effet trouver un liquide répondant aux deux conditions suivantes absolument essentielles: c'est-à-dire ne dissolvant pas de matières colorantes de l'urine et de ce fait ne se colorant pas; d'autre part dissolvant la cryogénine: la ligroïne satisfait à ces deux conditions.

Voici, très simplifiée, la méthode que nous avons suivie:

1° Le résidu sec de l'urine est épuisé par le chloroforme.

2° On évapore la liqueur chloroformique jusqu'à siccité après filtration préalable.

3° On épuise le nouveau résidu par une grande quantité de ligroïne.

4° On filtre et on évapore à l'air libre dans une capsule de verre.

Cette capsule contient une grande quantité de petits cristaux à peine teintés en jaune très clair, par conséquent extrêmement visibles. Ces cristaux sont bien des cristaux de cryogénine : 1° prélevés et dissous dans l'acide acétique cristallisable, ils donnent d'une façon extrêmement nette toutes les réactions colorées de la cryogénine ; 2° examinés au microscope après coloration par l'acide sulfurique formolé, ils se présentent sous l'aspect de cristaux prismatiques, violets, caractéristiques.

CHAPITRE V

Élimination.

Si l'étude de l'élimination de la cryogénine a été déjà entreprise, elle ne nous a pas semblé suffisamment élucidée pour que nous ne puissions la reprendre.

Les différents expérimentateurs qui se sont occupés de cette question l'ont fait d'une manière un peu incomplète et surtout ont employé une méthode qui à notre avis manque de précision : c'est sur la présence ou la non-existence des réactions avec la liqueur de Fehling ou le sulfate de cuivre qu'ils ont pensé pouvoir noter l'apparition ou la disparition de la cryogénine dans l'urine. Dans un chapitre précédent nous avons montré les causes d'erreur inhérentes à ces deux réactions, et nous avons adopté comme beaucoup plus certaine et plus sensible la réaction bleue obtenue avec le réactif phosphomolybdique.

C'est celle que nous avons employée pour étudier l'élimination.

Nous avons jugé qu'il était de toute nécessité de

voir comment se comportait l'élimination du médicament : 1° après ingestion d'une dose unique ; 2° après ingestion de doses répétées, successives.

I. — DOSE UNIQUE

Expérience I (1). — Le 30 octobre, à 1 h. 15 de l'après-midi, absorption de 0 gr. 25 de cryogénine.

La réaction est essayée toutes les quinze minutes : trois quarts d'heure après, l'élimination commence.

Le 31, à 2 heures, la réaction caractéristique diminue d'intensité, pour devenir négative à 7 heures du soir.

L'élimination avait été complète en trente heures.

Expérience II. — Le 25 novembre, à 8 heures du matin, absorption de 25 centigrammes de cryogénine.

L'élimination débute à 9 heures le même jour, pour prendre fin le 26 novembre à 3 heures de l'après-midi.

Élimination complète en trente et une heures.

Prise en une seule fois, la cryogénine apparaît donc très vite dans l'urine, une heure après l'ingestion, parfois moins ; l'élimination est très rapide et terminée en général au bout de trente heures.

Cela suffit à expliquer deux faits thérapeutiques

(1) Ces deux expériences ont été faites sur des sujets différents, le premier sain, le second fébricitant.

bien nets observés chez des malades à qui on prescrit une seule dose de cryogénine:

1° L'effet antithermique obtenu est très rapide : il commence à se manifester environ une heure après la prise.

2° Il a une durée peu persistante : le lendemain de l'absorption, si la température matutinale semble parfois influencée, la température vespérale ne l'est jamais.

Nous donnons une observation à l'appui de ces deux faits :

OBSERVATION I

(Recueillie dans le service de M. le D^r CHAPPET).

G... B... salle Saint-Bruno, lit 36. Entré à l'Hôtel-Dieu le 6 décembre 1902.

Bacillose pulmonaire des deux sommets à la deuxième période. Bacille de Koch dans les crachats. Hémoptysies.

Température antérieure atteignant 39° à 40° le soir, et redescendant le matin à 37°.

Température prise d'heure en heure :

7 décembre, pas de médicament.

6 heures matin.	37°
7 —	37°
8 —	37°
9 —	37°
10 —	37° ₂
11 —	37° ₅
12 —	37° ₇
1 heure soir	38°
2 —	38° ₄

3 heures soir.	38°6
4 —	40°
5 —	40°
6 —	40°6

8 décembre.

6 heures matin.	37°3
7 —	37°5
8 —	37°5
9 —	37°7
10 —	37°7
11 —	37°8
12 —	37°9
1 heure soir	38°
2 —	38°3

Cryogénine 0 gr. 30

3 —	37°7
4 —	37°7
5 —	37°5
6 —	37°5

9 décembre, pas de médicament.

6 heures matin.	37°1
7 —	37°1
8 —	37°1
9 —	37°3
10 —	38°2
11 —	39°
12 —	39°3
1 heure soir	39°3
2 —	39°5
3 —	39°9
4 —	39°9
5 —	39°9
6 —	39°8

10 décembre.

6 heures matin.	37°1
7 —	37°1
8 —	37°1
9 —	37°8
10 —	38°

Cryogénine 0 gr. 60

11 —	38°
12 —	37°6
1 heure soir	37°4
2 —	37°4
3 —	37°4
4 —	37°1
5 —	37°1
6 —	37°1

11 décembre, pas de médicament.

6 heures matin.	37°3
7 —	37°3
8 —	37°5
9 —	37°5
10 —	37°7
11 —	37°7
12 —	37°7
1 heure soir	37°8
2 —	37°8
3 —	38°2
4 —	38°5
5 —	38°9
6 —	40°

L'élimination de la cryogénine, même après ingestion d'une dose unique, peut être modifiée et prolongée dans sa durée, suivant l'état pathologique du

sujet. C'est ainsi qu'étudiant cette dernière sur un sujet ayant eu antérieurement de l'albuminurie et ayant présenté plusieurs petits signes de brightisme nous avons obtenu les résultats suivants :

Expérience III. — Absorption de cryogénine (0 gr. 25), le 21 novembre à 1 h. 30 de l'après-midi.

Les 22, 23, 24, la réaction phosphomolybdique resta positive; elle ne cessa que le 25 novembre, à 9 heures du matin,

L'élimination avait duré quatre-vingt - dix - huit heures.

Peut-être, utilisant cette donnée en vue d'étudier la perméabilité rénale, y aurait-il lieu de remplacer le bleu de méthylène chez des sujets fébricitants, soit dans le cours de la tuberculose, soit dans certaines maladies infectieuses.

Cette hypothèse semble vérifiée par ces deux considérations : la cryogénine est très peu toxique ; à son effet expérimental se joindrait son action antipyrétique.

II. — DOSES RÉPÉTÉES, SUCCESSIVES

Expérience IV. — A dater du 20 novembre et jusqu'au 23, un de nos amis absorbe journellement 0 gr. 50 de cryogénine à 8 heures du matin.

L'élimination commence trois heures après la première prise, pour se terminer le 26 novembre, à 6 heures du soir.

Expérience V. — Durant cinq jours, nous avons pris chaque jour une petite quantité de cryogénine

(0 gr. 25 à 0 gr. 50) jusqu'à concurrence de 2 grammes.

La réaction se montre positive deux heures après l'absorption de la première prise ; à dater de ce moment, elle fut recherchée quatre fois par jour dans les urines émises et nous la retrouvâmes excessivement nette jusqu'à la quatre-vingt-dix-huitième heure après la dernière dose.

L'élimination du médicament se fait donc très lentement si ce dernier a été absorbé par petites quantités renouvelées chaque jour.

Plusieurs conséquences cliniques se dégagent de cette notion :

1. — La durée de l'action antipyrétique, au lieu d'être passagère comme avec une seule dose, peut se prolonger et persister encore pendant un, deux, trois jours et même plus après la suppression du médicament.

OBSERVATION II (1)

Justine Van E..., vingt-neuf mois, père alcoolique, mère nerveuse, enfant lymphatique, sujette aux bronchites. Enrhumée depuis quatre ou cinq jours, lorsque le 20 décembre elle est prise de vomissements avec toux incessante et oppression croissante.

A l'auscultation, on constate un foyer de broncho-pneumonie à la base du poumon gauche.

Le 1^{er}, la température est très élevée, on prescrit 0 gr. 30 de cryogénine ; en quatre heures, la température tombe de 40°2 à 37°6.

(1) CARRIÈRE, in *Revue de médecine*, 1903.

Le lendemain, 37°2, mais ascension vespérale à 40°. Nouvelle prise de 0 gr. 30. Chute à 37°4.

Le 3, 37°2, mais ascension vespérale à 40°. Nouvelle prise de 0 gr. 30. Chute à 37°2.

La malade prit journallement jusqu'au 6 inclus 0 gr. 30 de cryogénine.

Le 5, on supprime le médicament, la température ne se relève plus, bien que les signes pulmonaires persistassent ; les râles sous-crépitants ne disparurent que le 7.

2. — Après plusieurs doses successives, on peut parfois, avec une très petite quantité de cryogénine, maintenir la température au degré voulu. Il semble dans ce cas qu'à l'action antipyrétique de cette faible dose s'ajoute celle des doses précédentes non encore éliminées.

« Dans cinq cas de pneumonie franche, dit le professeur Carrière (de Lille), la chute thermique ne fut jamais définitive, mais la cryogénine abaissa constamment la température de 1 degré à 1 degré 5. Si l'on cessait, la température remontait en quarante-huit heures à son chiffre précédent. Si l'on continuait en diminuant les doses, on maintenait l'action du médicament. »

Ces mêmes remarques ont été faites par M. le Dr Dumarest.

3. — Il peut arriver aussi que l'on ait *accumulation* dans l'organisme. Nous sommes heureux d'apporter ici une observation personnelle qui nous semble présenter un grand intérêt :

Voulant étudier l'élimination, nous avons absorbé :

Le 23 octobre,	0 gr. 25	de cryogénine
24	—	0 gr. 50
25	—	»
26	—	»
27	—	0 gr. 25

Le lendemain 28, nous fûmes pris de céphalée intense. Celle-ci présentait des caractères tout particuliers : elle était à point de départ auriculaire, s'accompagnait de sensation de bruissements et de bourdonnements dans les oreilles, et s'irradiait vers les régions temporales et frontale. Intermittente, elle était exaspérée par l'effort, le mouvement, et soulagée par le repos ; enfin, elle affectait un caractère pulsatile extrêmement accusé, coïncidant avec la systole cardiaque. Cette céphalée ne s'accompagna ni de diarrhée, ni de vomissements, d'aucune modification du pouls et de la température. Pas d'albumine dans les urines.

Elle persista durant quatre jours, mais diminua d'intensité le 31 octobre pour cesser tout à fait le 1^{er} novembre. L'élimination était terminée le 31 octobre, à 3 heures de l'après-midi. Il est extrêmement curieux de constater que la date de la disparition de la céphalée coïncida avec celle de la fin de l'élimination. N'est-il pas logique d'admettre une relation entre ces deux ordres de faits, et n'est-on pas autorisé à faire de ce symptôme morbide un signe très net d'accumulation du médicament dans l'organisme ?

On peut rapprocher ce fait de ceux connus sous le

nom de quininisme. Voici les résultats que Hugo Schultz (1) obtint « sur dix étudiants en parfaite santé, en même temps que chez des animaux, avec des doses croissantes (0,005 à 0,04) mais toujours très faibles de chlorhydrate de quinine: sensation de constriction et pesanteur de tête, apathie, aversion pour le travail intellectuel, dépression cérébrale, disposition mélancolique ou état d'irritation avec surexcitation générale, cauchemars, sommeil souvent interrompu, somnolence pendant la journée, bourdonnements d'oreille, bruissements, surdité, parfois « hallucinations de l'ouïe ».

Aux éruptions vésiculeuses, exanthématisques, pétéchiales, observées dans les cas de quininisme peuvent également se comparer plusieurs accidents éruptifs provoqués par la cryogénine. M. le professeur Carrière en rapporte deux cas : dans l'un on observait de nombreux placards érysipélateux avec prurit, dans l'autre l'éruption était constituée par des papules acuminées, très saillantes, d'un rouge vif, séparées ou confluentes et siégeant sur les avant-bras, la région scapulaire, les jambes. Dans ces deux cas l'administration de la cryogénine « avait été prolongée et intensive ».

Nous nous hâtons d'ajouter que ces faits d'accumulation étant assez rares, ne doivent en rien nuire à la réputation incontestablement méritée de la cryogénine.

A quoi sont-ils dus ? Peut-être pourrait-on alléguer des modifications sanguines produites par le médi-

(1) *Traité de Thérapeutique et de Pharmaceutique*, de M. H. SOULIER.

cament comme pouvant entrer en cause dans la pathogénie des accidents cérébraux dont nous venons de parler. A la suite de l'administration prolongée de la cryogénine, le nombre des globules rouges diminue mais sans jamais dépasser 800.000. La richesse globulaire est moindre mais ne descend pas au-dessous de 1.000.000. Toutefois on constate une diminution très notable de l'hémoglobine. Cette diminution de la teneur du sang en hémoglobine, anémie passagère, expliquerait nous semble-t-il assez bien les troubles constatés.

Quant aux accidents éruptifs, ils relèvent tout probablement d'idiosyncrasies dues à une prédisposition toute spéciale ou à l'hérédité, mais ils sont tout particulièrement favorisés, nous l'avons déjà signalé, par l'administration prolongée du médicament.

4. *Accoutumance.* — Pour la cryogénine, comme pour beaucoup de substances thérapeutiques, il peut y avoir accoutumance lorsque cet antithermique est absorbé pendant un certain nombre de jours, très variable d'ailleurs suivant les individus. A l'Hôtel-Dieu de Lyon, nous en avons observé un très beau cas que nous relatons dans l'observation qui suit :

OBSERVATION III

(Recueillie dans le service de M. le Dr CHAPPET).

Gustave G..., quarante-neuf ans. Salle Saint-Bruno, lit 25.
Ramollissement du sommet droit, caverne du sommet gauche.

Grande faiblesse avec amaigrissement, sueur.

Du 28 mai au 7 juin la température prise matin et soir offre une courbe oscillant entre 38° et 40°. Ces oscillations sont à exaspérations vespérales. En général tous les soirs la température atteint 40° ou les environs de 40°.

Le 7 juin. — 37°8 le matin.

— 39°2 le soir.

Le 8 juin la rémission matinale est moins forte, on note 38°8 ce qui fait prévoir pour la soirée une ascension d'autant plus élevée (40° tout probablement). Pour la prévenir on donne 0 gr. 30 de cryogénine : l'effet est très net, et le soir le thermomètre accuse 37°1.

Le 9 juin. — 0 gr. 30 de cryogénine, 37°1.

Le 10 juin. — Suppression, 39°2.

Le 11 juin. — Suppression, 39°3.

Le 12 juin. — 0 gr. 30 cryogénine, 37°8.

Le 13 juin. — 0 gr. 30 — 38°.

Le 14 juin. — 0 gr. 30 — 38°2.

Le 15 juin. — 0 gr. 30 — 38°3.

Le 16 juin. — 0 gr. 30 — 38°4.

Le 17 juin. — La cryogénine a été maintenue pendant cinq jours de suite, mais il semble que l'action antithermique s'épuise, la température étant de moins en moins influencée. De ce fait on augmente la dose et on prescrit 0 gr. 50 de cryogénine : le résultat est nul ; le soir, la température est de 40°.

Le 18 juin. — 0 gr. 60 de cryogénine (dose encore augmentée), 38°8.

Le 19 juin. — 0 gr. 60 cryogénine, 38°.

Le 20 juin. — 0 gr. 60 — 37°3.

Le 21 juin. — Suppression, 38°9.

Le 22 juin. — 0 gr. 60 cryogénine, 39°.

On supprime définitivement le médicament, l'accoutumance étant des plus manifeste.

Le 30 juin sur la demande du malade on prescrit de nouveau 0 gr. 60 de cryogénine, 37°.

Le 1^{er} juillet. — 0 gr. 60 cryogénine, 37°5.

Le 2 juillet. — 0 gr. 60 — 39°6.

CONSÉQUENCES POSOLOGIQUES

Comment administrer la cryogénine ?

I. — M. le D^r Dumarest conseille de commencer par une dose massive d'emblée et de maintenir l'abaissement thermique avec des doses décroissantes (0 gr. 50 — 0 gr. 40 — 0 gr. 30) tous les jours aussi longtemps qu'il est nécessaire.

II. — On peut aussi prescrire dès le premier jour une faible dose, continuée durant tout le temps jugé utile.

Ces deux méthodes ont leurs inconvénients : chez des malades affaiblis, la première peut provoquer du collapsus. MM. Audibert et Combes (1) de Marseille ont observé cet accident chez des malades atteints de tuberculose très avancée ou évoluant très rapidement.

De plus dans les deux cas, il peut y avoir accumulation, l'observation personnelle que nous avons rapportée plus haut en fait foi. Il est juste d'ajouter que ces accidents sont rares.

Enfin l'accoutumance est assez fréquente : il y a lieu de l'éviter.

Aussi proposons-nous un autre mode d'administration de la cryogénine. Comme pour beaucoup de médicaments il y aurait lieu d'adopter des suspensions fréquentes suivies de reprises, notamment chez les tuberculeux où le traitement est toujours long.

(1) In *Gazette des hôpitaux*, 1903, p. 365.

On donnera par exemple la cryogénine à dose moyenne pendant deux ou trois jours, puis on suspendra la médication pendant un jour pour la reprendre ensuite. On évitera ainsi l'accoutumance et on pourra voir pendant la période de suspension se manifester parfois l'action antithermique, comme nous l'avons fait remarquer dans le cours du présent chapitre. Si cette action ne se maintenait pas on pourrait donner pendant ces périodes de suspension un autre antipyrétique.

CONCLUSIONS

I. — Par ordre de solubilité décroissante, la cryogénine est soluble dans : l'acide acétique cristallisable (supérieure à 100 p. 100), l'alcool amylique (11,27 p. 100), l'acétone (7,30 p. 100), l'éther à 65° (2,77 p. 100), l'eau (2,53 p. 100), la ligroïne (0,77 p. 100), le chloroforme (0,57 p. 100), l'éther anhydre (0,03 p. 100); elle est insoluble dans le benzène.

II. — Ses réactions colorées, à part la coloration bleue obtenue avec le réactif phosphomolybdique, ne se retrouvent pas en opérant directement sur l'urine. Il faut les rechercher sur le résidu sec urinaire épuisé par un dissolvant de la cryogénine.

III. — La cryogénine n'est pas transformée dans l'organisme, elle apparaît en nature dans l'urine : on peut l'en isoler et la faire cristalliser.

IV. — Avec une dose unique la cryogénine s'élimine très vite : son effet antithermique est rapide et passager.

V. — Avec des doses répétées, l'élimination est lente, aussi peut-on observer des phénomènes d'*accumulation*, d'où la nécessité d'adopter de nombreuses suspensions dans la prescription du médicament.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
SOULIER.

Vu :

LE DOYEN.
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Semicarbazides.

- THIELE, STANGE. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* (27, 31).
- CH. HAUSER. — *Liebig's Annalen der Chemie* (288-312).
- WIDMAN CLÈVE. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*.
- E. FISCHER. — *Liebig's Annalen der Chemie* (190-113).
- CURTIUS (Heidenreich). — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* (27, 56).
- BRUNING. — *Liebig's Annalen der Chemie* (199, 284).
- THIELE, BAILEY. — *Liebig's Annalen der Chemie* (303, 84).
- TH. STANGE. — *Liebig's Annalen der Chemie* (283, 36).
- TINGLE. — *American chemical Journal* (23, 224 et 23, 227).
- PELLIZZARI. — *Gazzetta chimica italiana* (16, 302).
- S. RINNER RICHEMAN. — *Journal of the chemical Society* (53, 551).
- PINNER. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* (21, 1224).
- CURTIUS BURKHARDT. — *Journal für praktische Chemie* (2, 58, 208, 220).
- HEWITT. — *Journal of the chemical Society* (59, 210).
- DGENER PECHTMANN. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* (30, 649).
- C. HOFMAN. — *Journal für praktische Chemie* (2, 53, 526).
- RUDOLF. — *Journal für praktische Chemie* (48, 436).
- ERRENA. — *Gazzetta chimica italiana* (2, 518).
- LUMIÈRE ET CHEVROTTIER (juillet 1901). — Propriétés pharmaco-dynamiques de certaines semicarbazides aromatiques.
- A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE ET CHEVROTTIER. — Sur les semicarbazides et leurs propriétés pharmaco-dynamiques, Lyon, 1903.

II. — Cryogénine.

- A. LUMIÈRE ET CHEVROTTIER. — Communication à l'Académie des Sciences (21 juillet 1902).
- GÉLIBERT. — Un nouvel antithermique : la cryogénine. Communi-

cation à la *Société des Sciences Médicales de Lyon* (19 novembre 1902).

DUMAREST. — La cryogénine dans la fièvre des tuberculeux, *Lyon Médical*, 23 novembre 1902, p. 705 et suivantes.

CARRIÈRE. — La cryogénine dans les fièvres. Communication à l'Académie des Sciences, 29 décembre 1902.

DUMAREST. — La cryogénine dans la fièvre des tuberculeux, in *La Lutte antituberculeuse*, du 31 décembre 1902.

DEMÜRGER. — Sur un cas de fièvre typhoïde traité par la cryogénine, *Lyon Médical*, 18 janvier 1903.

BOINET. — Sur la cryogénine, *Marseille Médical*, 1903, p. 58.

GELIBERT. — *Lyon Médical*, 18 janvier 1903.

PONCET. — Rhumatisme tuberculeux, polyarthrites et synovites aiguës d'origine bacillaire, *Gazette des Hôpitaux*, 20 janvier 1903.

BOY-TEISSIER ET BRUNEAU. — La cryogénine dans quelques maladies infectieuses, *Marseille Médical*, 1^{er} février 1903.

COMBEMALLE. — La cryogénine, nouvel antithermique, *Echo médical du Nord*, 15 mars 1903.

MASSEGUIN. — Contribution à l'étude chimique de la cryogénine (thèse de Montpellier, mars 1903).

AUDIBERT ET COMBES. — Cryogénine et tuberculose, *Gazette des Hôpitaux*, 26 mars 1903.

DEMÜRGER. — Thèse de Lyon, 2 avril 1903.

DURAND-GENTÈS. — *Gazette hebdomadaire de Médecine de Bordeaux*, 10 mai 1903.

BARRAL. — Réactions de la cryogénine, in *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, du 31 mai 1903.

BARRAL. — Précis d'analyse chimique quantitative, Baillière et fils, Paris, 1903.

ROUSSEAU. — Etude thérapeutique sur la cryogénine, thèse de Bordeaux, juillet 1903.

BLANC. — Thèse de Paris, 1903.

CARRIÈRE. — *Revue de Médecine*, 1903. Etude thérapeutique et expérimentale sur la métabenzamidosemicarbazide, n^{os} 6, 7, 8.

A. MARTINET. — Etude clinique de la cryogénine, in *Presse médicale*, 17 octobre 1903.

DESEQUELLE. — La cryogénine, in *Bulletin médical*, 7 novembre 1903.

PATEIN. — Compte rendu de la Société de pharmacie, séance du 4 novembre, in *Union pharmaceutique*, du 30 novembre 1903.

LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8
